대한간학회지 제 6 권 제 4 호 2000 ; 468-473

급성 식도정맥류 출혈 환자에서 Somatostatin과 Vasopressin의 치료효과 비교 : A Prospective Randomized Trial

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소, 의학통계학과*

전재윤 ·정정일 ·백용한 ·이천균 ·최병현 ·이관식 ·문병수 ·한광협 ·문영명 ·김동기*

Abstract

Comparison of Somatostatin and Vasopressin in the Control of Acute Esophageal Variceal Hemorrhage : A Prospective Randomized Trial

Chae Yoon Chon, M.D., Jeong Il Jeong, M.D., Yong Han Paik, M.D., Chun Kyun Lee, M.D., Byung Hyun Choe, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Byung Soo Moon, M.D., Kwang-Hyub Han, M.D., Young Myoung Moon, M.D. and Dong Kee Kim, Ph.D.*

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Although endoscopic band ligation or injection sclerotherapy are the current standard therapies for bleeding esophageal varices, the best method for initial control is unclear. The aim of this prospective study was to compare the efficacy and toxicity of somatostatin and vasopressin in the management of esophageal variceal hemorrhage. **Methods:** From March, 1997 to September, 1998, 28 consecutive cirrhotic patients admitted to the Yonsei Medical Center because of active variceal bleeding were included in this trial. The patients were randomized to receive either somatostatin (15 patients) or vasopressin (13 patients) for 48 hours. **Results:** There were no significant differences between the two treatment groups in relation to Child's classification, amount of bleeding before randomization and units of blood transfused during therapy. Initial control of bleeding was achieved in 13 (86.7%) patients receiving somatostatin and in 10 (76.9%) of those treated with vasopressin. However, two patients in the somatostatin group and two in the vasopressin group bled again during treatment. Therefore complete control of bleeding during the 48 hours of therapy was achieved in 11 (73.4%) patients treated with somatostatin and in eight (61.5%) of those receiving vasopressin. Differences were observed in complications associated with each therapy. Vasopressin produced complications in four patients (chest pain in two, hypertension in one and hyponatremia-induced seizure in one) while somatostatin produced minor complication in one patient. **Conclusions:** This study suggests that somatostatin is efficacious in controlling acute hemorrhage from esophageal varices and has a lower risk of adverse effects than vasopressin. .**(Korean J Hepatol 2000;6:468-473)**

Key Words : Somatostatin, Vasopressin, Esophageal variceal hemorrhage

◇ 접수 2000년 8월 18일; 수정본 접수 2000년 9월 18일; 승인 2000년 10월 9일
◇ 책임저자 : 전재윤, 서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세의료원 내과학교실 (우)120-752
Phone: 02)3610-5424; Fax: 02)393-6884

서 론

급성 식도정맥류 출혈은 간경변의 중요한 합병증 중의 하나로서 사망률이 20-50%에 이른다.[1] 내시경적 정맥류 결찰요법이나 경화요법이 식도정맥류 출혈의 표준 치료법으로 알려져 왔으나 출혈 초기의 치료에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 환자를 안정시키고 경화요법의 효과를 높이기 위하여 정맥이나 동맥을 통한 약물 치료로서 vasopressin 단독요법이나 vasopressin과 nitroglycerin의 병합요법이 출혈 초기에 많이 사용되어 왔으나 vasopressin의 부작용과 50%에 달하는 실패율이 문제시되어왔다.[2-5] Somatostatin은 14개의 amino acid로 구성된 내인성(endogenous) 펩타이드로서 내장 혈관 및 간정맥의 혈류량을 감소시키며 정맥류의 압력을 감소시켜 식도정맥류 출혈의 치료 약제로 사용되어 왔다.[6,7] 또한 somatostatin은 vasopressin과는 달리 전신적인 부작용이 적으며 내장 혈관에 주로 효과를 나타내는 것으로 알려져 왔다.[6,7] 그러나 vasopressin과 somatostatin의 치료효과를 비교한 여러 보고에서 서로 상이한 결과가 많아 어떠한 결론을 내리기에는 미흡한 점이 남아있다.[1,8-13] 따라서 저자 등은 급성 식도 정맥류 출혈 환자에서 somatostatin과 vasopressin의 치료 효과와 부작용을 비교해 보고자 전향적 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1997년 3월부터 1998년 9월까지 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원에 내원한 급성 식도정맥류 출혈 환자 28명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 18세 이상 70세 이하로서 토혈이 있거나 위세척으로 출혈이 증명되고 500 ml 이상의 수혈을 필요로 하는 환자를 대상으로 하였으며 위수술의 기왕력이 있거나 위, 십이지장 종양 환자, 비대상성 심부전, 신부전, 당뇨 등의 심한 전신질환, 임산부, 응급수술을 요할 정도로 출혈이 심한 환자, 간질환 이외의 원인에 의한 응고장애가 있는 환자 등은 대상에서 제외하였다. 대상 환자를 무작위로 somatostatin 투여군과 vasopressin 투여군으로 나누고 somatostatin 투여군에서는 처음 3-5분간 somatostatin (Stilamin®, Serono co., Geneva, Switzerland) 250 μg을 bolus로 투여한 후 48시간 동안 250 μg/hr의 속도로 정주하였다. Vasopressin 투여군은 vasopressin (Vasopressin®, Hanlim pharm, Seoul, Korea)을 48시간 동안 0.2 IU/min의 속도로 정주하였다. 48시간 동안 매 2시간마다 혈압, 맥박, 위세척을 실시하였으며 15일간 매일 혈압, 맥박, 혈액검사를 시행하였다. 내시경은 약물 투여 후 6시간 이상 경과한 후에 시행하였으며 재출혈이 의심되면 비위관을 삽입하고 필요시 내시경을 다시 시행하였다. 약물 투여 6시간 이내에 토혈이 없고 수축기 혈압이 80 mmHg 이상이면서 맥박이 분당 120회 이하이고 혈색소 수치가 8 g/dL 이상이며 위세척액이 맑은 상태로 유지되면 초기 지혈 (early control of bleeding)로 정의하였으며 초기 지혈이 48시간 이상 지속되면 완전 지혈 (complete control of bleeding)로 정의하였다. 상기 범주에 속하지 않을 때는 지혈 실패로 정의하였다. 통계학적인 분석은 SAS system을 이용하였으며 양군간의 치료효과에 대한 분석은 t-test, χ^2 test, logistic regression 방법을 사용하였고 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

전체 대상 환자는 28명이었으며 somatostatin군은 15명, vasopressin군은 13명이었다. 대상 환자의 남녀비는 13:1로서 대부분이 남자였으며 평균연령은 51세로서 양군간에 차이는 없었다. 과거력상 음주량이나 출혈 병력은 양군간에 차이가 없었다. 상부 내시경 시행상 출혈 정도는 양군간에 차이가 없었다. 내원 당시 간기능은

Table 1. Demographic data of the patients

	somatostatin (n=15)	vasopressin (n=13)	p value
Sex(M:F)	6.5:1	13:0	0.983
Past history			
Chronic alcoholism	7 (46.7%)	8 (66.7%)	0.299
GI bleeding	7 (46.7%)	7 (53.9%)	0.705
Massive hemorrhage	3 (20.0%)	2 (15.4%)	0.573
Hemoglobin (gm/dL)	8.6 ± 2.0	9.0 ± 1.8	0.596
Child's grade			0.363
A	2 (13.3%)	0 (0%)	
B	6 (40.0%)	5 (38.5%)	
C	7 (46.7%)	8 (61.5%)	
Bilirubin (mg/dL)	3.4 ± 3.2	6.2 ± 7.1	0.310
Albumin (mg/dL)	2.8 ± 0.6	4.2 ± 5.4	0.376
Prothrombin time (sec)	16.1 ± 5.2	19.9 ± 4.9	0.074

Child-Pugh 분류상 양군간에 차이가 없었다 (표 1).

2. 치료 효과 비교

약물 투여 시기부터 상부 내시경 시행 시까지의 시간은 somatostatin 투여군에서 27시간, vasopressin 투여군에서 21시간으로 양군간에 차이가 없었다. 약물 투여후 초기 지혈된 환자는 somatotatin 투여군에서 13예(86.7%), vasopressin 투여군에서 10예(76.9%)로서 양군간에 차이는 없었으나 somatostatin 투여군에서 높은 경향을 보였다. 초기 지혈된 환자들 중 재출혈이 있었던 환자는 양군에서 각각 2예로서 차이가 없었으며 완전 지혈된 환자는 somatostatin 투여군에서 11예(73.4%), vasopressin 투여군에서 8예(61.5%)로서 양군간에 차이가 없었다. 약물 투여 기간 중의 수혈양은 somatostatin 투여군에서 5.9 unit, vasopressin 투여군에서 6.0 unit으로 양군간에 차이가 없었으며 약물 투여 중 출혈이 지속되어 응급 내시경이 필요했던 환자도 somatostatin 투여군에서 1예, vasopressin 투여군에서 2예로서 양군간에 차이가 없었다. 사망률도 양군간에 차이가 없었다. somatostatin 투여군에서 3명의 환자가 사망을 하였는데 간기능은 Child-Pugh 분류상 3명 모두 Child C군에 해당하였으며 사망 원인은 1예는 재출혈 후 치료 거부로 인하여 사망하였으며, 2예는 재출혈은 없었으나 간기능 악화로 인한 간부전 및 간성혼수로 각각 입원 후 10일, 14일 째 사망하였다. 즉 치료와 관련된 사망은 없었다. 또한 총 입원기간에 있어서도 somatostatin 투여군에서 15일, vasopressin 투여군에서 14.2일로서 양군간에 차이가 없었다 (표 2).

Table 2. Results of somatostatin and vasopressin treatment in controlling variceal hemorrhage

	somatostatin (n=15)	vasopressin (n=13)	p value
Endoscopy time from entry (hr)	26.7 ±45.2	20.9 ± 27.8	0.691
Transfusion requirement (F/P/C)	5.9 ± 4.3	6.0 ± 5.3	0.942
Early success	13 (86.7%)	10 (76.9%)	0.502
Rebleeding	2 (13.3%)	2 (15.4%)	0.877
Active intervention	1 (6.7%)	2 (15.4%)	0.457
Mortality	3 (20.0%)	0 (0%)	0.088
Admission days	15.0 ± 5.9	14.2 ± 4.4	0.674

3. 부작용 비교

치료 중 부작용에 있어서는 양군간에 차이를 보였으며 somatostatin 투여군에서는 1예에서만 두통이 있었으나 vasopressin 투여군에서는 흉통 2예, 고혈압 1예, 저나트륨 혈증에 의한 경련 1예 등 총 4예에서 부작용이 나타났다(표 3).

고 찰

식도정맥류 출혈은 간경변의 중요한 합병증으로서 출혈을 조절하고 경화요법이나 수술과 같은 치료를 용이하게 하기 위해서 혈관 수축제들이 사용되어왔다.[4,5] 이러한 혈관 수축제들

Table 3. Complications during therapy

	No. of patients (%)	
	somatostatin (n=15)	vasopressin (n=13)
Headache	1 (6.7%)	0 (0%)
Chest pain	0 (0%)	2 (15.4%)
Hypertension	0 (0%)	1 (7.7%)
Seizure	0 (0%)	1 (7.7%)
Total	1 (6.7%)	4 (30.8%)

중 vasopressin이 널리 사용되어 왔으나 그 효용성에 대해서는 아직 논란이 있다.[2,3] 또한 vasopressin을 투여 받는 환자에서 전신적인 부작용이 흔하여 문제시 되어왔다. 최근 들어 somatostatin의 투여가 간경변 환자에서 내장 혈류를 감소시킴으로서 정맥류 출혈의 치료에 효과를 나타낸다는 보고가 있다.[6,7] 이러한 내장 혈류의 감소로 인해 문맥압이 현저히 감소하며 vasopressin과는 달리 전신적인 부작용을 일으키지 않는 장점이 있으나 다른 보고자에 의하면 문맥압의 감소 효과는 vasopressin보다 효과가 적으며 초기에 bolus로 투여하지 않으면 효과가 없다는 보고도 있다.[4,14] 또한 Jenkins와 Bagarani 등은 식도정맥류 출혈에 somatostatin이 vasopressin보다 효과가 우수하다고 보고하였으나 다른 보고자들은 거의 동등한 효과를 나타낸다고 주장하였다.[1,8-13] 본 연구는 이러한 의문점에 대한 해답을 얻고자 somatostatin과 vasopressin의 효과 및 부작용을 비교하기 위해 전향적으로 시행된 연구로서 본 연구 결과 정맥류 출혈에 대한 지혈 효과는 somatostatin과 vasopressin이 거의 동등한 것으로 나타났다. 또한 지혈률에 있어서 두 약제 모두가 우수한 것으로 나타났다. 그러나 통계적으로 의의는 없었으나 vasopressin 투여군에 비해 somatostatin 투여군에서 지혈 효과가 우수한 경향을 보였고 somatostatin의 초기 지혈률은 86.7%로서 다른 보고자들이 보고한 somatostatin의 지혈효과(45-85%) 보다는 다소 지혈효과가 우수한 것으로 나타났다.[1,8,10] Vasopressin의 초기 지혈률은 76.9%로서 다른 보고자들의 보고(28 - 74%)에 비해 지혈 효과가 다소 높게 나타났다.[8-13,15]

초기 지혈된 환자의 일부에서 재출혈이 있었는데 그 이유는 명확치 않다. 일부 보고에서는 약제 내성의 출현으로 인하여 재출혈이 된다고 주장하기도 한다.[6,16] 본 연구에서의 재출혈률은 somatostatin군에서 13.3%, vasopressin군에서 15.4%로서 양군간에 차이가 없었으며 재출혈률도 다른 보고자들이 보고한 5-34%와 유사하였다.[8-13,15] 그러나 재출혈이 되는 기전에 관계없이 초기 지혈된 환자들 대부분에서 지혈 효과가 오랫동안 지속되는 점은 임상적으로 중요한 의의를 가질 수 있으며 상기 약제들은 식도정맥류 출혈의 초기 치료로서 유용한 약제로 사용될 수 있다고 생각한다.

Somatostatin과 vasopressin의 지혈 효과는 통계적으로 의의가 없는 것으로 나타났으나 각각의 치료와 연관된 합병증에 있어서는 차이를 보였다. Vasopressin의 합병증은 주로 심혈관계의 부작용으로 나타났으며 이러한 결과는 다른 보고자들과 유사하였다.[10,17,18] 그러나 다른 보고에서 나타난 것과 같은 장 허혈 등의 합병증은 없었다.[10,17,18] 그리고 합병증이 나타난 빈도 수는 다른 보고자들에 비해 적었는데 그 이유는 다른 연구에 비해 투여량이 적었기 때문으로 생각된다. 그러나 vasopressin과는 달리 somatostatin과 관련된 합병증은 매우 적은 것으로 보고되어 왔으며[6-9,13,19] 본 연구에서도 경도의 두통이외의 다른 부작용은 없었다. 그러한 이유는 vasopressin에 비해 somatostatin이 내장 혈관에 더욱 선택적으로 작용하기 때문으로 생각된다. 이러한 결과로 보아 vasopressin의 투여시에 용량과 투여기간을 줄이거나 다른 보고에서와 같이[20] nitroglycerin을 병합 투여하지 않는다면 somatostatin이 더욱 안전한 약물로 생각된다. 본 연구에서 somatostatin 투여군 중 3명의 환자가 사망하였는데 치료와 관련된 사망은 없었으며 3명 모두 간기능이 Child-Pugh C군에 해당하는 환자로서 다른 연구자의

보고와 같이 Child-Pugh C군에서 사망률이 높았다.[8] 그러나 Somatostatin은 매우 짧은 반감기를 갖고 있어 체내에 주입된 후 수분내에 사라지므로 Somatostatin에 의하여 간으로의 혈액공급이 떨어져 간기능이 악화되었다고 보기는 어려우며 기존의 연구들에서도 간기능 악화와 같은 심각한 합병증은 보고되지 않았다.[6-9,13,19]

식도정맥류 출혈 환자의 약 25 - 35%에서는 자연히 출혈이 멈출 수 있는 것으로 알려져 있기 때문에[21] 본 연구에서 사용된 두 약제 또한 이상적인 약물이라고는 말할 수 없다. 따라서 보다 효과가 뛰어난 약물의 개발이 필요하다고 생각된다.

결론적으로 식도정맥류 출혈 환자에서 somatostatin은 치료 효과가 높으며, vasopressin 투여시에 관찰되는 부작용이 거의 없어 식도정맥류 출혈의 초기 치료로서 유용한 약제로 생각된다.

요 약

목적: 급성 식도정맥류 출혈 환자에서 somatostatin과 vasopressin의 치료 효과와 부작용을 비교해 보고자 전향적 연구를 시행하였다. **대상과 방법:** 1997년 3월부터 1998년 9월까지 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원에 내원한 급성 식도정맥류 출혈 환자 28명을 대상으로 하였다. 대상 환자를 무작위로 somatostatin 투여군과 vasopressin 투여군으로 나누고 48시간 동안 약물을 정주하였다. 48시간 동안 매 2시간마다 혈압, 맥박, 위세척을 실시하였으며 15일간 매일 혈압, 맥박, 혈액검사를 시행하여 약물 투여에 따른 치료 효과 및 부작용을 비교 분석하였다. **결과:** somatostatin군은 15명, vasopressin군은 13명이었으며 상부 내시경 시행상 출혈 정도와 간기능은 양 군간에 차이가 없었다. 양 군간의 수혈 요구량도 통계학적으로 차이가 없었다. 약물 투여후 초기 지혈된 환자는 somatotatin 투여군에서 13예(86.7%), vasopressin 투여군에서 10예(76.9%)로서 양군간에 차이는 없었으나 somatostatin 투여군에서 높은 경향을 보였다. 초기 지혈된 환자들 중 재출혈이 있었던 환자는 양군에서 각각 2예로서 차이가 없었으며 완전 지혈된 환자는 somatostatin 투여군에서 11예(73.4%), vasopressin 투여군에서 8예(61.5%)로서 양군간에 차이가 없었다. 치료 중 부작용에 있어서 somatostatin 투여군에서는 1예에서만 두통이 있었으나 vasopressin 투여군에서는 흉통 2예, 고혈압 1예, 저나트륨 혈증에 의한 경련 1예 등 총 4예에서 부작용이 나타났다. **결론:** 식도정맥류 출혈 환자에서 somatostatin은 치료 효과가 높으며, vasopressin 투여시에 관찰되는 부작용이 거의 없어 식도 정맥류 출혈의 초기 치료로서 유용한 약제로 생각된다.

색인단어: Somatostatin, Vasopressin, 식도정맥류 출혈

참 고 문 헌

1. Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. Hepatology 1989;10:958-961.
2. Conn HO. Vasopressin and nitroglycerin in the treatment of bleeding esophageal varices: the bottom line. Hepatology 1986; 6:523-525.
3. Hussey KP. Vasopressin therapy for upper gastrointestinal tract hemorrhage: has its efficacy been proven? Arch Intern Med 1985;145:1263-1267.
4. Jaramillo JL, de la Mata M, Mino G, Costan G, Gomez-Camacho F. Somatostatin versus Sengstaken balloon tamponade for primary haemostasia of bleeding esophageal varices: a randomized pilot study.

J Hepatol 1991;12:100-105.

5. The Copenhagen esophageal varices sclerotherapy project. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial. N Engl J Med 1984;311:1594-1600.
6. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. Gastroenterology 1981;80:518-525.
7. Merkel C, Gatta A, Zuin R, Finucci GF, Nosadini R, Roul A. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Digestion 1985;32:92-98.
8. Kravetz D, Bosch J, Teres J, Bruix J, Rimola A, Rodes J. Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusions in treatment of acute variceal hemorrhage. Hepatology 1984;4:442-446.
9. Jenkins SA, Baxter JN, Corbett W, Devitt P, Ware J, Shields R. A prospective randomized controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal haemorrhage. Br Med J 1985;290:275-278.
10. Saari A, Klvilaakso E, Inberg M, et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. Am J Gastroenterol 1990;85:804-807.
11. Raptis S, Zoupas C. Somatostatin not heplful in bleeding esophageal varices: Letter to editor. N Engl J Med 1979;300:736-737.
12. Imperiale TF, Teran C, Mccullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. Gastroenterology 1995;109:1289-1294.
13. Bagarani M, Albertini V, Anza M, et al. Effect of somatostatin in controlling bleeding from esophageal varices. Ital J Surg Sci 1987;17:21-26.
14. Sonnenberg GE, Keller U, Perruchoud A, Burckhardt D, Gyr K. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. Gastroenterology 1981;80:526-532.
15. Hwang SJ, Lin HC, Chang CF, et al. A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal variceal bleeding. J Hepatol 1992;16:320-325.
16. Jaspan J, Polonsky K, Lewis M, Moossa AR. Reduction in portal vein blood flow by somatostatin. Diabetes 1979;28:888-892.
17. Conn HO, Ramsby GR, Storer EH, et al. Intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective controlled clinical trial. Gastroenterology 1975;68:211-221.
18. Johnson WC, Widrich WC, Ansell JE, Robbins AH, Nabseth DC. Control of bleeding varices by vasopressin: a prospective randomized study. Ann Surg 1977;186:369-371.
19. Planas R, Quer JC, Boix J, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. Hepatology 1994;20:370-375.
20. Groszmann RJ, Kravetz D, Bosch J, et al. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. Hepatology 1982;2:757-762.
21. Fogel MR, Knauer CM, Andres LL, et al. Continuous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 1982;96:565-570.